



TITLE:

懸濁剤の器壁付着現象に関する研究(Abstract_要旨)

AUTHOR(S):

宇野, 弘

CITATION:

宇野, 弘. 懸濁剤の器壁付着現象に関する研究. 京都大学, 1969, 薬学博士

ISSUE DATE:

1969-11-24

URL:

<http://hdl.handle.net/2433/213268>

RIGHT:

氏 名	宇 野 弘 う の ひろし
学 位 の 種 類	薬 学 博 士
学 位 記 番 号	論 薬 博 第 76 号
学位授与の日付	昭 和 44 年 11 月 24 日
学位授与の要件	学 位 規 則 第 5 条 第 2 項 該 当
学位論文題目	懸濁剤の器壁付着現象に関する研究

論文調査委員 (主 査)
教 授 掛見喜一郎 教 授 中 垣 正 幸 教 授 岡田寿太郎

論 文 内 容 の 要 旨

近年、懸濁剤の分散粒子が硝子容器の内壁に強固に付着する現象が知られている。この付着は器壁の液面下の部分には起らず、主に液面上部の露出壁面に発生するが、これが強度に進行すると内容薬剤の完全な投与を妨げるのみならず、付着層が懸濁液中に脱落して懸濁剤は均一性を欠き、通針性を失って、遂に製剤特性の劣化を招くに至る。従って、この現象の究明は製剤学的に非常に重要な問題であるが、今日まで殆ど説明されていない。

著者は器壁付着現象を各種懸濁剤を用いて研究し、付着に関与する諸要因および付着発生の機構を解明すると共に、付着の製剤的防止法に関して新知見を得ることが出来た。

I 懸濁剤粒子の付着に関与する諸要因

はじめに、付着現象を現象論的に考察し、付着に関与する諸要因を明らかにし、付着は次の二段階を経て発生することを示した。

1. 懸濁剤粒子の壁面残留。
2. 懸濁剤粒子の壁面付着。

第一段階が成立する為には、壁面上に粒子の直径より薄い懸濁剤の液膜が生成する事が必要条件である事、又液膜の厚さが薄いほど粒子残留が大である事を示した。真の付着はこの第一段階を経てのみ発生する。今、懸濁剤濃度を c 、粒子半径を r とするとき、壁面残留、付着粒子数は $\frac{c}{r^{2/2}}$ に比例し、付着量は $c \times \sqrt{r}$ に比例することを明らかにした。

次に、付着量は温度と共に増大することを示し、付着に関する諸要因が、高温では付着発生に有利に変化することを認めた。

壁面のヌレの回数と付着量の間には比例関係が成立する。但し、毎回のヌレの間には一定の時間経過が必要であり、短時間内にヌレが繰り返し発生する場合は、かえって付着を阻害することを明らかにした。

II 懸濁剤粒子付着の発生機構

ついで著者は、粒子の付着機構を解明し、それによって付着現象を矛盾なく説明した。

粒子の壁面残留は、壁面に拡張ヌレが発生して時間と共に膜厚が減少する時に起り、他のヌレの形態の時には発生し難い事を認めた。次に粒子残留の主因は粒子表面の液膜吃水線に作用する表面張力である事を示した。液膜の圧着力は膜厚の減少につれて増大し、それが液膜中で粒子と壁面との接点に集中する結果、接点近傍に粒子成分の過溶解現象がおこること、過溶解成分は粒子と壁面との接点近傍へ晶析して二者の間に接着が起ることを明らかにした。晶析面は時間経過と共に増大し、それが付着力の強化となって現れる。

一方、粒子と壁の間に疎水結合の様な親和力が作用する時は、付着の強さは時間経過とは無関係にはじめの強さを持続した。

Ⅲ 撓水性壁面への付着

ジメチルシロキサンによる撓水性硝子表面を作り検討した結果、一般に撓水性壁面の水に対する接触角が 90° を越える場合には、付着防止効果が認められた。

一方、塩化ベンゼトニウム処理の硝子面では、シリコン処理面より撓水性は弱い、付着量は増大した。これは反対電荷による親和性に由来するものである事を明らかにした。

Ⅳ 懸濁剤への添加物と付着との関係

陽イオン性および非イオン性界面活性剤の多くはこれを或る特定濃度に配合すると付着を促進した。これは、界面活性剤がこの濃度で粒子と壁の表面に単層最密吸着層を形成し、表面を疎水基で覆う結果、両者間に疎水結合が発生する為である。更に配合濃度が増すと吸着二重層が形成され、疎水面に代って親水面が生じるので付着は減少する。一方、陰イオン性界面活性剤では吸着が起り難いので付着最大値を示さず、むしろ配合により分散媒の表面張力が低下し、圧着力が弱まって付着が減少することを明らかにした。

高分子物質の配合は一般に付着を阻止する方向に作用した。また一般の無機塩類の添加は付着に殆ど影響を与えなかった。

最後に、付着防止法を次の様に示した。

1. 高分子物質、非イオン界面活性剤(0.1~0.5%)の配合。陽イオン界面活性剤を使用しない。
2. 微細懸濁粒子の使用
3. 器壁の撓水処理により、水に対する接触角が 90° 以上になる様にする。

以上、著者は従来殆ど未開拓であった懸濁剤の器壁付着現象を研究し、その発生機構を明らかにすると共に、付着に重要な影響を与える諸要因を解明し、懸濁剤の重要問題解決に寄与することが出来たものと考えている。

論文審査の結果の要旨

抗生物質、ステロイド類などを含む高濃度の懸濁剤においては、低濃度製剤の概念では問題とならない種々の困難が発生する。中でも分散粒子の器壁付着の現象は、懸濁剤の均一性を欠き製剤特性の劣化を招く重大な問題の一つとなっている。

著者は懸濁剤分散粒子の器壁付着現象を解明するため、実験用懸濁剤としてクロラムフェニコール、スルフィソキサゾール、パラベン類、安息香酸誘導体、硝子球、樹脂球などを分散粒子として用い、付着現象を考察した結果、付着は懸濁剤粒子の壁面残留と壁面付着の二段階を経て発生することを明らかにした。

第一段階の成立するためには壁面上の粒子の直径より薄い懸濁剤の液膜が生成することが必要条件であり、第二段階の壁面残留は懸濁剤の濃度、付着粒子の半径およびヌレの回数に比例する一定の法則に従うことを発見し、粒子付着の機構を解明し、それによって付着現象を矛盾なく説明することができた。

その成果を活用して器壁付着を阻止するための製剤学的知見を得ることができた。

本研究は従来未開拓であった懸濁剤の器壁付着現象を解明すると共に懸濁剤の重要問題解決に寄与することができた。

以上の研究は薬学博士の学位論文として価値あるものと認める。